

D10

F9

**VITAMIN-IMPREGNATED GRANULE AND ITS PRODUCTION**

Patent Number: JP6062761  
Publication date: 1994-03-08  
Inventor(s): NAGASE ATSUSHI; others: 03  
Applicant(s): NISSHIN BAADEISHIE KK  
Requested Patent: ☐ JP6062761  
Application Number: JP19920219391 19920818  
Priority Number(s):  
IPC Classification: A23K1/16; A61K9/14; A61K47/36  
EC Classification:  
Equivalents: JP3266656B2

**Abstract**

**PURPOSE:** To obtain granules impregnated with fat-soluble vitamin, stable to oxygen, heat, light, etc., and having high fluidity of individual particles.

**CONSTITUTION:** This method relates to porous sugar granules impregnated with a vitamin and a surfactant and having an apparent density of 0.55-0.82g/cm<sup>3</sup>, particle diameter of 0.25-2.2mm and excellent fluidity and a process for the production of the granules. The granular product exhibits excellent fluidity without causing the agglomeration of particles, has high dispersibility or solubility in water and has excellent stability and absorbability of vitamin and, accordingly, it is useful as a feed additive for the administration of vitamins.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

**THIS PAGE BLANK (USP 10)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-62761

(43) 公開日 平成6年(1994)3月8日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 2 3 K 1/16	3 0 5 Z	9123-2B		
	3 0 1 B	9123-2B		
	3 0 4 C	9123-2B		
A 6 1 K 9/14		7329-4C		
47/36	Z	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全11頁)

(21) 出願番号 特願平4-219391

(22) 出願日 平成4年(1992)8月18日

(71) 出願人 591219382

日清バーディシェ株式会社

東京都中央区日本橋小網町19番12号

(72) 発明者 長瀬 淳

長野県上田市緑ヶ丘1丁目15番11号

(72) 発明者 吉田 淳二

埼玉県川越市中原町2丁目14番地3

(72) 発明者 望月 啓幸

東京都府中市紅葉丘2丁目1番地の2

(72) 発明者 柴田 浩

長野県上田市大字中野201番地93

(74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

(54) 【発明の名称】 ビタミン含浸粒状物およびその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 酸素、熱、光等に対して安定であり、個々の粒子が流動性に富んでいる脂溶性ビタミン含浸粒状物を得る。

【構成】 ビタミンと界面活性剤とが含浸された、見掛け密度0.55~0.82g/cm<sup>3</sup>および粒径0.25~2.2mmを有する流動性の優れた糖類多孔質粒状物及びその製造方法。

【効果】 この粒状物は粒子が粘着することなく流動性に優れていて、水分散性または水溶性が良好であり、かつビタミンの安定性及び吸収性が良好であるためにビタミン給与用の飼料添加物として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビタミンと界面活性剤とが含浸された、見掛け密度0.55～0.82g/cm<sup>3</sup>および粒径0.25～2.2mmを有する流動性の優れた糖類多孔質粒状物。

【請求項2】 飼料添加物である請求項1記載の粒状物。

【請求項3】 ビタミンおよび界面活性剤を該ビタミンの分解温度より低い温度で加熱・攪拌して均一な混合物とし、次いでこれを予め形成された見掛け密度0.45～0.68g/cm<sup>3</sup>および粒径0.25～2.2mmを有する糖類多孔質粒状物と約70℃以下の温度で均一に混合することからなる請求項1記載の粒状物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、酸素、熱、光等に対して安定化されており、個々の粒子は粘着することなく流動性に富んでいるビタミン含浸粒状物に係る。詳細には、脂溶性ビタミンと界面活性剤と糖類多孔質粒状物とを含む水分散性又は水溶性の粒状物を製造する方法並びに該粒状物を含有する飼料添加物に係る。

【0002】

【従来の技術】社団法人日本科学飼料協会発行の「飼料添加物の成分規格等収載書」（第4版、平成4年7月11日発行、農林水産省畜産局衛生課監修）にはビタミンA粉末が「ビタミンA油」、酢酸レチノール又はパルミチン酸レチノールを適当な基剤で粉末化し又は被覆・粒状化することにより製造されること、ビタミンD粉末が「コレカルシフェロール」、「エルゴカルシフェロール」若しくはこれらの食用植物油溶液又はビタミンD<sub>3</sub>油を適当な基剤で粉末化し又は被覆・粒状化することにより製造されること、及びビタミンE粉末が酢酸dl-α-トコフェロールを適当な基剤で粉末化し又は被覆・粒状化することにより製造されることが記載されている。又、該文献には「ビタミンA油」にカラメル、コムギデンプン、米ぬか油かす、脱脂粉乳、白糖、ビール酵母、無水ケイ酸又はその塩類等を混和した粉状のビタミンA製剤；「ビタミンD粉末」に小麦粉、米ぬか油かす、乳糖、無水ケイ酸又はその塩類、リン酸-水素カルシウム等を混和した製剤；「ビタミンD<sub>3</sub>油」にコムギデンプン、米ぬか油かす、脱脂粉乳、白糖、無水ケイ酸又はその塩類等を混和した粉状のビタミンD<sub>3</sub>製剤；「ビタミンE粉末」に小麦粉、米ぬか油かす、大豆かす、無水ケイ酸又はその塩類等を混和したビタミンE製剤が記載されており、さらに又「ビタミンA油」「ビタミンA粉末」又はこれらの製剤及び「コレカルシフェロール」、「エルゴカルシフェロール」、「ビタミンD<sub>3</sub>油」、「ビタミンD粉末」又はこれらの製剤に小麦粉、米ぬか油かす、植物油、大豆油かす、動物油、ブドウ糖、無水ケイ酸又はその塩類等を混和した粉状ビタミンAD製剤並びに「ビタミンA油」「ビタミンA粉末」又はこれらの製剤、「コレカルシフェロール」、「エルゴカルシ

フェロール」、「ビタミンD<sub>3</sub>油」、「ビタミンD粉末」又はこれらの製剤及び「酢酸dl-α-トコフェロール」、「ビタミンE粉末」又はこれらの製剤に、小麦粉、米ぬか油かす、植物油、大豆油かす、動物油、ブドウ糖、無水ケイ酸又はその塩類等を混和した粉状のビタミンAD製剤あるいはビタミン含有液剤も記載されている。

【0003】さらにビタミンAが糖類の乾燥固体中に封じ込められている形でビタミンAを含有する粉末の製造方法は特公昭56-32291号公報に、またビタミン、ゼラチンや糖類等の被覆剤、トリグリセライドおよび錯生成剤とからなる組成物も特開平2-693号公報に記載されているが、その製法にあたっては前記各成分を水中に分散して混合するため、乾燥工程を必要とする。しかも前記各公報記載の発明はビタミンAの安定化組成物を得ることを目的としており、飼料添加物として使用することは記載されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これら公知のビタミン製剤は粉剤や液剤であって取扱いが不便であり、またその製法も煩雑である欠点があった。

【0005】

【発明の課題を解決するための手段】そこで本発明ではビタミンを担持させる材料として、予め形成された糖類多孔質粒状物を用いることによって前記従来技術の欠点を解消させることに成功した。

【0006】

【発明の構成】本発明はビタミンと界面活性剤とが含浸された、見掛け密度0.55～0.82g/cm<sup>3</sup>および粒径0.25～2.2mmを有する流動性の優れた糖類多孔質粒状物に関する。該粒状物は飼料添加物として有用である。

【0007】また本発明ではビタミンと界面活性剤とをビタミンの分解温度より低い温度で加熱・攪拌して均一な混合物とし、次いでこれを予め形成された見掛け密度0.45～0.68g/cm<sup>3</sup>および粒径0.25～2.2mmを有する糖類多孔質粒状物と約70℃以下の温度で均一に混合することによりビタミンを糖類多孔質粒状物の細孔内に含浸させる。

【0008】本発明で用いることのできる予め形成された糖類多孔質粒状物としては平均粒径が0.25～2.2mmであり、見掛け密度が0.45～0.68g/cm<sup>3</sup>好ましくは0.49～0.67g/cm<sup>3</sup>であるものが好ましい。そしてこれら糖類としては蔗糖、ブドウ糖、果糖、オリゴ糖、澱粉加水分解生成物があり、特に蔗糖が好適であり、例えば日新製糖(株)製のフロストシュガーシリーズ(例えばフロストシュガースタンド、フロストシュガーOM、OMMタイプ等)を使用することができる。このフロストシュガーは顆粒の砂糖であって、水に対する即溶性、耐固結性、耐吸湿性、起泡性、保香性、

耐熱性、純糖によるソフトな甘味、良好な混合性等の特性を有するために本発明で用いるのに最適と考えられる。

【0009】本発明でいうビタミンとは特記しない限り、脂溶性ビタミンそれ自体、その誘導体および前駆物を意味し、例えばビタミンA、そのバルミテートもしくはアセテート、ビタミンEもしくはそのアセテート、ビタミンD類（例えばD<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>およびその活性型）、ビタミンK類、β-カロテン、ユビキノン類等が含まれる。

【0010】界面活性剤としては、グリセリン脂肪酸エステル（ポリグリセリン脂肪酸エステル）、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル（ポリオキシエチレンひまし油、硬化ひまし油を含む）等の1種あるいは2種以上を使用することができる。上記グリセリン脂肪酸エステルとしては例えば、日光ケミカルズ(株)のNIKKOL DGM-O-C（ジグリセルモノオレエート）および同DGD-O（ジグリセルジオレエート）がある。ソルビタン脂肪酸エステルとしては例えば、花王(株)製のエマソール L-10(F)（ソルビタンモノラウレート）ならびに日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL SO-10R（ソルビタンモノオレエート）および同SO-15R（ソルビタンセスキオレエート）がある。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては例えば、日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL TL-10（POE(20)ソルビタンモノラウレート）、同TP-10（POE(20)ソルビタンモノバルミテート）、同TO-10N（POE(20)ソルビタンモノオレエート）、同TO-30（POE(20)ソルビタントリオレエート）、同TO-106（POE(20)ソルビタンモノオレエート）および同TI-10（POE(20)ソルビタンモノイソステアレート）がある。また、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルとしては例えば、BASF社製のCremphor-EL（ポリオキシエチレンヒマシ油）ならびに日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL CO-10（POE(10)ヒマシ油）、同CO-40TX（POE(40)ヒマシ油）、同CO-60TX（POE(60)ヒマシ油）、同HC0-5（POE(5)硬化ヒマシ油）、同HC0-20（POE(20)硬化ヒマシ油）、同HC0-40（POE(40)硬化ヒマシ油）、同HC0-60（POE(60)硬化ヒマシ油）、同HC0-80（POE(80)硬化ヒマシ油）および同HC0-100（POE(100)硬化ヒマシ油）がある。

【0011】本発明では前記のような糖類多孔質粒状物を用い、これにビタミンと界面活性剤とを含浸させる。ビタミンは糖類多孔質粒状物の細孔内に含浸され、表面には殆ど付着されていない。このことは原料糖類粒子の見掛け密度が0.45～0.68g/cm<sup>3</sup>であるのに対し、粒状物の見掛け密度が0.55～0.82g/cm<sup>3</sup>となることから推定される。そのため本発明の方法によって得られた粒状物は流動性に優れ、取扱いに便利である。

【0012】前記界面活性剤は、ビタミンを可溶化また

は分散化するための可溶化剤または分散剤として作用し、ビタミンと界面活性剤との混合物を糖類多孔質粒状物に混合する場合にビタミンを糖類多孔質粒状物中に均一に含浸させることができ、さらにこのようにして得られたビタミンの含浸されている糖類多孔質粒状物が水と共存する状態となった場合におけるビタミンの水に対する可溶化剤または乳化剤としても働くものである。

【0013】本発明の好ましい実施態様において、本粒状物中に更に慣用の抗酸化剤を含ませることができる。これらの抗酸化剤には例えば、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールおよびエトキシキンなどがある。また本粒状物中に水溶性のビタミン類、例えばビタミンB類、ビタミンCなどを1種または数種類組合わせて含ませることができる。

【0014】本発明で得られる粒状物中に存在させるべきビタミン、界面活性剤および糖類多孔質粒状物の割合は、用いる各成分の具体例によって変動しうが、一般には全重量に基づいてビタミンは2重量%以下であれば充分含浸させることが可能であり、また界面活性剤はできるだけ少ない方がよいが、約3～25重量%程度であるのが好ましい。

【0015】本発明の粒状物中には、上記成分に加えて、飼料・食品・医薬の各分野において通常使用されている周知の添加剤、例えば安定剤・滑沢剤・崩壊剤・保存剤・甘味剤・着香剤・着色剤などを配合することができる。

【0016】本発明の粒状物は通常、ビタミンおよび界面活性剤を約40℃乃至ビタミンの分解温度より低い温度で加熱・攪拌して均一な混合物とし、この混合物と糖類多孔質粒状物とを室温～約70℃でミキサー内で均一に混合することによって製造する。この際ビタミンと界面活性剤との混合あるいはその混合物の糖類多孔質粒状物への浸透を容易にするため、少量の有機溶剤例えばエタノール、アセトン等を希釈剤として添加して行うこともできる。ミキサーとしては、通常の粉体および液体の混合機であればよく、例えばレディゲ社製のレディゲミキサーを使用することができる。ビタミンと界面活性剤との混合温度は好ましくは約50～約70℃であり、またこの混合物と糖類多孔質粒状物との混合は、好ましくは約50～約70℃で行われる。また、該混合物と該糖類との混合は、前者に後者を投入して行ってもよく、後者に前者を例えば噴霧投入して行ってもよい。このようにして、外観が顆粒状でサラサラしていて流動性に富む粒状物が得られる。これらは15℃程度の保冷庫保存で長期保存が可能であり安定性に問題はないと考えられる。

【0017】さらに本発明の製造方法では前記のような界面活性剤および糖類多孔質粒状物を原料成分として用いることによって、従来この種の製造技術分野で必要とされている操作である高速攪拌、冷却および乾燥工程を

省くことができ、それ故に製造工程の簡素化並びに得られる粒状物の品質向上および取扱い易さ等の効果が得られる。

【0018】本発明のさらに別の特徴によれば、本発明で得られた前記粒状物を用いることによりビタミン吸収性の優れた飼料添加物を得ることができる。

【0019】近年、牛に対するビタミンA、D<sub>3</sub>、E給与の重要性が強調され、各種剤形のA、D<sub>3</sub>、E剤が使用されている。しかし、これまで使用されている液剤、粉剤あるいはルーメン・バイパス剤では剤形によって投与後のビタミンの血中濃度に著しい差が見られること、血中濃度の増加が最も良好と思われる液剤では強制的経口投与という投与の煩雑さのために多頭数に対する頻回応用には不自由を来す場合が多い。

【0020】しかし、本発明による水分散性または水溶性の良好な、ビタミン含有粒状物を用いると、顕著なビタミン吸収効果が自然給餌により達成され、長期保存が可能である、安定な飼料添加物を得ることができる。

【0021】本発明により得られたビタミン含浸粒状物投与時の牛におけるビタミン吸収の効果を検討した。

#### 試験例1

供試牛はホルスタイン種の体重601kgから790kgまでの3歳から6歳までの成牛を5群に分け、各群3頭ずつ用いた。試験に用いたビタミン含浸粒状物としては以下の方法により得られたものを用いた。

【0022】ビタミンB<sub>12</sub>アセテート 111.1g、ビタミンAパルミテート 17.4g、ビタミンD<sub>3</sub> 0.10\*

#### 赤血球ビタミンE

\* 7g、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL TO-10M) 92.5g、BHT 10.1gおよび糖類多孔質粒状物769gを用い、実施例1と同様の操作を行った。得られた粒状物はサラサラした外観を有し、流動性に富んでおり、この粒状物は1g中にビタミンA 25,000IU、ビタミンD<sub>3</sub> 2,500IU、ビタミンE 100mgが含まれている。

【0023】また、比較のために、以下の方法で示される粉剤を用いて実験を行った。

【0024】噴霧乾燥法でゼラチンと糖類により被覆されたビタミンA（日清バーディシエ(株)製ルタビットA 500）、ビタミンD<sub>3</sub>（日清バーディシエ(株)製ルタビットD<sub>3</sub> 1000）およびケイ酸に含浸されたビタミンE（日清バーディシエ(株)製ルタビットE 50）を用い、米ぬか油かすで希釈混合して粉剤を得た。この粉剤は上記粒状物と同様に、1g中にビタミンA 25,000IU、ビタミンD<sub>3</sub> 2,500IU、ビタミンE 100mgが含まれている。

【0025】赤血球ビタミンEは高速液体クロマトグラフ法（ビタミン、51巻、p. 415~422、1977年参照）、血清ビタミンAパルミテートは高速液体クロマトグラフ法（ビタミン、53巻、p. 358~359、1979年参照）により測定を行った。

【0026】以下、その結果を表1および2に示す。

【0027】

【表1】

投与量	投与方法	投与前濃度 μg/100ml	投与後の 最高濃度 μg/100ml	最高濃度 を示すま での期間
ビタミン含浸粒状物				
20g/100kg BW	自然給餌	1.16±0.10	2.05±0.30	1日
20g/100kg BW	経口投与	1.06±0.15	2.10±0.54	1日
10g/100kg BW	自然給餌	1.06±0.15	1.51±0.19	1日
粉 剤				
20g/100kg BW	自然給餌	1.17±0.08	1.63±0.18	2日
10g/100kg BW	自然給餌	1.03±0.08	1.15±0.08	1日

【0028】

【表2】

7  
血清ビタミンAパルミテート

8

投与量	投与方法	投与前濃度 IU/100ml	投与後の 最高濃度 IU/100ml	最高濃度 を示すま での期間
ビタミン含浸粒状物				
20g/100kg BW	自然給餌	7±6	131±34	4時間
20g/100kg BW	経口投与	4±4	87±13	4時間
10g/100kg BW	自然給餌	12±8	70±6	4時間
粉 剤				
20g/100kg BW	自然給餌	10±4	44±8	1日
10g/100kg BW	自然給餌	13±4	29±4	1日

## 【0029】試験例2

21～34日齢、体重4.3kgから5.4kgのホルスタイン  
種の子牛6頭を2群に分け、試験例1と同様にしてビタ  
ミン含浸粒状物と粉剤を0.05g/kg BWとして哺乳時\*

\*に牛乳と混合して給与した。以下、その結果を表3およ  
び4に示す。

【0030】

【表3】

## 赤血球ビタミンE

剤 型	投与前濃度 μg/100ml	投与後の 最高濃度 μg/100ml	最高濃度 を示すま での期間
ビタミン含浸粒状物	0.61±0.27	1.88±0.35	8時間
粉剤	0.71±0.06	0.65±0.15	8時間

## 【0031】

※ ※【表4】

## 血清ビタミンAパルミテート

剤 型	投与前濃度 IU/100ml	投与後の 最高濃度 IU/100ml	最高濃度 を示すま での期間
ビタミン含浸粒状物	0±3	28±15	2時間
粉剤	0±2	9±6	4時間

【0032】以上の結果より本発明によるビタミン含浸  
粒状物を成牛及び子牛に対してそれぞれ自然給餌および  
哺乳により投与したところ、成牛に投与後の赤血球ビタ  
ミンE及び血清ビタミンAパルミテート並びに子牛に投  
与後の赤血球ビタミンE及び血清ビタミンAパルミテ  
ートの各値は明瞭に増加し、比較に用いた粉剤投与時に比  
して極めて良好で、かつ成牛では本剤溶解後の強制的な  
経口投与とはほぼ同様の結果が得られた。

## 【0033】

【実施例】以下に、実施例および比較例により本発明を  
説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるも  
のではない。

## 【0034】実施例 1

ビタミンEアセテート5gおよびビタミンAパルミテ  
ート5gとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル  
(日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL T0-10M) 13gとを

約60℃で加熱・混合せしめた。一方、ミキサー内に糖  
類多孔質粒状物(日新製糖(株)製のフロストシュガース  
タンドード;粒径0.85mm、見掛け密度0.49g/cm<sup>3</sup>)  
77gを仕込み、これを混合しながら上記混合物を  
添加して、約2分混合し、均一な粒状生成物(粒径0.8  
5mm、見掛け密度0.64g/cm<sup>3</sup>)を得た。この生成物  
はサラサラした外観を有し、流動性に富んでいた。

## 【0035】実施例 2

ビタミンEアセテート214.9g、ビタミンAパルミ  
テート344.8gおよびビタミンD<sub>3</sub> 2.05gと、ポ  
リオキシエチレンソルビタンモノオレエート(日光ケミ  
カルズ(株)製のNIKKOL T0-10M) 61.0g、ポリオキシ  
エチレンソルビタントリオレエート(日光ケミカルズ(株)  
製のNIKKOL T0-30) 314.4g、ポリオキシエチレン  
ヒマシ油(BASF社製のクレモール EL) 207.  
9gおよびソルビタンモノラウレート(花王(株)製のエ

マゾール L-10(F) 45.5 g と、エトキシキン 7.0 g と、リン酸水素 2 ナトリウム 2.5 g とを約 67℃ で加熱・混合せしめた。一方、ミキサー内にフロストシュガースタンダード 4250.0 g を仕込み、これを混合しながら上記混合物を添加して、約 2 分混合し、均一な混合物(粒径 0.85 mm、見掛け密度 0.64 g/cm<sup>3</sup>)を得た。この粒状生成物はサラサラしており、流動性に富んでいた。この生成物の断面(顆粒を折って新たに断面をつくった)を走査型電子顕微鏡を用いて撮影したところ、糖類多孔質粒状物の内部に上記混合物が含まれていることが分かった。

#### 【0036】比較例

糖類多孔質粒状物の代わりに乳糖、グラニュー糖および上白糖を用いて、実施例 1 記載の処方を繰り返した。生成物は湿り気のある不定形(団塊)のものであった。

#### 【0037】実施例 3

ビタミン E アセテートとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(NIKKOL T0-10M)とを、それぞれ 3、8、13、19 および 20.5 g と 20、15、10、4 および 2.5 g との量で、約 60℃ で加熱・混合せしめて、5 種の混合物を調製した。一方、ミキサー内にフロストシュガースタンダード 77 g を仕込み、これを混合しながら上記混合物を添加して、約 2 分混合し、5 種の均一な生成物を得た。

【0038】また、ビタミン E アセテート 19 g、NIKKOL T0-10M 2 g、Gremphor EL 1.2 g、NIKKOL T0-30 0.4 g、エマゾール L-10(F) 0.4 g およびフロストシュガースタンダード 77 g を用いて上記操作を繰り返し、均一な粒状生成物を得た。

【0039】上記生成物について、以下の方法に従って溶解性試験を行った。100 ml 容の透明サンプルビンに、上記生成物 1 g を計りとり、これに水 100 ml を加え、ビンに蓋をした。サンプルビンをよく振った後、室温に放置し、24 時間後にその外観を観察した。

【0040】上記 6 種の生成物のうちビタミン E アセテート 20.5 g、NIKKOL T0-10M 2.5 g およびフロストシュガースタンダード 77 g を用いた生成物の場合、24 時間後には分離しており、油分、固形物が浮いていた。残りのものについては、24 時間後でもまだ均一に乳化していた。

#### 【0041】実施例 4

糖類多孔質粒状物としてフロストシュガー OMM(S)(粒径 0.65 mm、見掛け密度 0.65 g/cm<sup>3</sup>)、フロストシュガー OMM(W)(粒径 0.28 mm、見掛け密度 0.67 g/cm<sup>3</sup>)またはフロストシュガー OM(S)(粒径 1.19 mm、見掛け密度 0.65 g/cm<sup>3</sup>)を用いて、実施例 1 記載の処方を繰り返した場合にも同様にサラサラした外観を有し、流動性に富んだ粒状物(見掛け密度 0.8 g/cm<sup>3</sup>)が得られた。

#### 【手続補正書】

【提出日】平成 5 年 3 月 2 日

#### 【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の詳細な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、酸素、熱、光等に対して安定化されており、個々の粒子は粘着することなく流動性に富んでいるビタミン含浸粒状物に係る。詳細には、脂溶性ビタミンと界面活性剤と糖類多孔質粒状物とを含む水分散性又は水溶性の粒状物を製造する方法並びに該粒状物を含有する飼料添加物に係る。

【0002】

【従来の技術】社団法人日本科学飼料協会発行の「飼料添加物の成分規格等収載書」(第 4 版、平成 4 年 7 月 1 日発行、農林水産省畜産局衛生課監修)にはビタミン A 粉末が「ビタミン A 油」、酢酸レチノール又はパルミチン酸レチノールを適当な基剤で粉末化し又は被覆・粒状化することにより製造されること、ビタミン D 粉末が「コレカルシフェロール」、「エルゴカルシフェロール」若しくはこれらの食用植物油溶液又はビタミン D、

油を適当な基剤で粉末化し又は被覆・粒状化することにより製造されること、及びビタミン E 粉末が酢酸 dl- $\alpha$ -トコフェロールを適当な基剤で粉末化し又は被覆・粒状化することにより製造されることが記載されている。又、該文献には「ビタミン A 油」にカラメル、コムギデンプン、米ぬか油かす、脱脂粉乳、白糖、ビール酵母、無水ケイ酸又はその塩類等を混和した粉状のビタミン A 製剤;「ビタミン D 粉末」に小麦粉、米ぬか油かす、乳糖、無水ケイ酸又はその塩類、リン酸-水素カルシウム等を混和した製剤;「ビタミン D<sub>2</sub> 油」にコムギデンプン、米ぬか油かす、脱脂粉乳、白糖、無水ケイ酸又はその塩類等を混和した粉状のビタミン D<sub>2</sub> 製剤;「ビタミン E 粉末」に小麦粉、米ぬか油かす、大豆かす、無水ケイ酸又はその塩類等を混和したビタミン E 製剤が記載されており、さらに又「ビタミン A 油」「ビタミン A 粉末」又はこれらの製剤及び「コレカルシフェロール」、「エルゴカルシフェロール」、「ビタミン D<sub>2</sub> 油」、「ビタミン D 粉末」又はこれらの製剤に小麦粉、米ぬか油かす、植物油、大豆油かす、動物油、ブドウ糖、無水ケイ酸又はその塩類等を混和した粉状ビタミン A D 製剤並びに「ビタミン A 油」「ビタミン A 粉末」又はこれらの製剤、「コレカルシフェロール」、「エルゴカルシフ



エロール」、「ビタミンD<sub>2</sub>油」、「ビタミンD粉末」又はこれらの製剤及び「酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール」、「ビタミンE粉末」又はこれらの製剤に、小麦粉、米ぬか油かす、植物油、大豆油かす、動物油、ブドウ糖、無水ケイ酸又はその塩類等を混和した粉状のビタミンA D F製剤あるいはビタミン含有液剤も記載されている。

【0003】さらにビタミンAが糖類の乾燥固体中に封じ込められている形でビタミンAを含有する粉末の製造方法は特公昭56-32291号公報に、またビタミン、ゼラチンや糖類等の被覆剤、トリグリセライドおよび錯生成剤とからなる組成物も特開平2-693号公報に記載されているが、その製法にあたっては前記各成分を水中に分散して混合するため、乾燥工程を必要とする。しかも前記各公報記載の発明はビタミンAの安定化組成物を得ることを目的としており、飼料添加物として使用することは記載されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これら公知のビタミン製剤は粉剤や液剤であって取扱いが不便であり、またその製法も煩雑である欠点があった。

【0005】

【発明の課題を解決するための手段】そこで本発明ではビタミンを担持させる材料として、予め形成された糖類多孔質粒状物を用いることによって前記従来技術の欠点を解消させることに成功した。

【0006】

【発明の構成】本発明はビタミンと界面活性剤とが含浸された、見掛け密度0.55~0.82g/cm<sup>3</sup>および粒径0.25~2.2mmを有する流動性の優れた糖類多孔質粒状物に関する。該粒状物は飼料添加物として有用である。

【0007】また本発明ではビタミンと界面活性剤とをビタミンの分解温度より低い温度で加熱・攪拌して均一な混合物とし、次いでこれを予め形成された見掛け密度0.45~0.68g/cm<sup>3</sup>および粒径0.25~2.2mmを有する糖類多孔質粒状物と約70℃以下の温度で均一に混合することによりビタミンを糖類多孔質粒状物の細孔内に含浸させる。

【0008】本発明で用いることのできる予め形成された糖類多孔質粒状物としては平均粒径が0.25~2.2mmであり、見掛け密度が0.45~0.68g/cm<sup>3</sup>好ましくは0.49~0.67g/cm<sup>3</sup>であるものが好ましい。そしてこれら糖類としては蔗糖、ブドウ糖、果糖、オリゴ糖、澱粉加水分解生成物があり、特に蔗糖が好適であり、例えば日新製糖(株)製のフロストシュガーシリーズ(例えばフロストシュガースタンダード、フロストシュガーOM、OMMタイプ等)を使用することができる。このフロストシュガーは顆粒の砂糖であって、水に対する即溶性、耐固結性、耐吸湿性、起泡性、保香性、

耐熱性、純糖によるソフトな甘味、良好な混合性等の特性を有するために本発明で用いるのに最適と考えられる。

【0009】本発明でいうビタミンとは特記しない限り、脂溶性ビタミンそれ自体、その誘導体および前駆物を意味し、例えばビタミンA、そのパルミテートもしくはアセテート、ビタミンEもしくはそのアセテート、ビタミンD類(例えばD<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>およびその活性型)、ビタミンK類、 $\beta$ -カロチン、ユビキノノール類等が含まれる。

【0010】界面活性剤としては、グリセリン脂肪酸エステル(ポリグリセリン脂肪酸エステル)、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル(ポリオキシエチレンひまし油、硬化ひまし油を含む)等の1種あるいは2種以上を使用することができる。上記グリセリン脂肪酸エステルとしては例えば、日光ケミカルズ(株)のNIKKOL DGM-C(ジグリセルモノオレエート)および同DGO(ジグリセルジオレエート)がある。ソルビタン脂肪酸エステルとしては例えば、花王(株)製のエマゾール L-10(F)(ソルビタンモノラウレート)ならびに日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL SO-10R(ソルビタンモノオレエート)および同SO-15R(ソルビタンセスキオレエート)がある。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては例えば、日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL TL-10(POE(20)ソルビタンモノラウレート)、同TP-10(POE(20)ソルビタンモノパルミテート)、同TO-10M(POE(20)ソルビタンモノオレエート)、同TO-30(POE(20)ソルビタントリオレエート)、同TO-106(POE(20)ソルビタンモノオレエート)および同TI-10(POE(20)ソルビタンモノイソステアレート)がある。また、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルとしては例えば、BASF社製のCremphor EL(ポリオキシエチレンヒマシ油)ならびに日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL CO-10(POE(10)ヒマシ油)、同CO-40TX(POE(40)ヒマシ油)、同CO-60TX(POE(60)ヒマシ油)、同HC0-5(POE(5)硬化ヒマシ油)、同HC0-20(POE(20)硬化ヒマシ油)、同HC0-40(POE(40)硬化ヒマシ油)、同HC0-60(POE(60)硬化ヒマシ油)、同HC0-80(POE(80)硬化ヒマシ油)および同HC0-100(POE(100)硬化ヒマシ油)がある。

【0011】本発明では前記のような糖類多孔質粒状物を用い、これにビタミンと界面活性剤とを含浸させる。ビタミンは糖類多孔質粒状物の細孔内に含浸され、表面には殆ど付着されていない。このことは原料糖類粒子の見掛け密度が0.45~0.68g/cm<sup>3</sup>であるのに対し、粒状物の見掛け密度が0.55~0.82g/cm<sup>3</sup>となることから推定される。そのため本発明の方法によって得られた粒状物は流動性に優れ、取扱いに便利である。

【0012】前記界面活性剤は、ビタミンを可溶性また

は分散化するための可溶化剤または分散剤として作用し、ビタミンと界面活性剤との混合物を糖類多孔質粒状物に混合する場合にビタミンを糖類多孔質粒状物中に均一に含浸させることができ、さらにこのようにして得られたビタミンの含浸されている糖類多孔質粒状物が水と共存する状態となった場合におけるビタミンの水に対する可溶化剤または乳化剤としても働くものである。

【0013】本発明の好ましい実施態様において、本粒状物中に更に慣用の抗酸化剤を含ませることができる。これらの抗酸化剤には例えば、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールおよびエトキシキンなどがある。また本粒状物中に水溶性のビタミン類、例えばビタミンB類、ビタミンCなどを1種または数種類組合わせて含ませることができる。

【0014】本発明で得られる粒状物中に存在させるべきビタミン、界面活性剤および糖類多孔質粒状物の割合は、用いる各成分の具体例によって変動しうが、一般には全重量に基づいてビタミンは22重量%以下であれば充分含浸させることが可能であり、また界面活性剤はできるだけ少ない方がよいが、約3〜25重量%程度であるのが好ましい。

【0015】本発明の粒状物中には、上記成分に加えて、飼料・食品・医薬の各分野において通常使用されている周知の添加剤、例えば安定剤・滑沢剤・崩壊剤・保存剤・甘味剤・着香剤・着色剤などを配合することができる。

【0016】本発明の粒状物は通常、ビタミンおよび界面活性剤を約40℃乃至ビタミンの分解温度より低い温度で加熱・攪拌して均一な混合物とし、この混合物と糖類多孔質粒状物とを室温〜約70℃でミキサー内で均一に混合することによって製造する。この際ビタミンと界面活性剤との混合あるいはその混合物の糖類多孔質粒状物への浸透を容易にするため、少量の有機溶剤例えばエタノール、アセトン等を希釈剤として添加して行うこともできる。ミキサーとしては、通常の粉体および液体の混合機であればよく、例えばレディゲ社製のレディゲミキサーを使用することができる。ビタミンと界面活性剤との混合温度は好ましくは約50〜約70℃であり、またこの混合物と糖類多孔質粒状物との混合は、好ましくは約50〜約70℃で行われる。また、該混合物と該糖類との混合は、前者に後者を投入して行ってもよく、後者に前者を例えば噴霧投入して行ってもよい。このようにして、外観が顆粒状でサラサラしていて流動性に富む粒状物が得られる。これらは15℃程度の保冷庫保存で長期保存が可能であり安定性に問題はないと考えられる。

【0017】さらに本発明の製造方法では前記のような界面活性剤および糖類多孔質粒状物を原料成分として用いることによって、従来この種の製造技術分野で必要とされている操作である高速攪拌、冷却および乾燥工程を

省くことができそしてそれ故に製造工程の簡素化並びに得られる粒状物の品質向上および取扱い易さ等の効果が得られる。

【0018】本発明のさらに別の特徴によれば、本発明で得られた前記粒状物を用いることによりビタミン吸収性の優れた飼料添加物を得ることができる。

【0019】近年、牛に対するビタミンA、D<sub>3</sub>、E給与の重要性が強調され、各種剤形のA、D<sub>3</sub>、E剤が使用されている。しかし、これまで使用されている液剤、粉剤あるいはルーメン・バイパス剤では剤形によって投与後のビタミンの血中濃度に著しい差が見られること、血中濃度の増加が最も良好と思われる液剤では強制的経口投与という投与の煩雑さのために多頭数に対する頻回応用には不自由を来す場合が多い。

【0020】しかし、本発明による水分散性または水溶性の良好な、ビタミン含有粒状物を用いると、顕著なビタミン吸収効果が自然給餌により達成され、長期保存が可能である、安定な飼料添加物を得ることができる。

【0021】本発明により得られたビタミン含浸粒状物投与時の牛におけるビタミン吸収の効果を検討した。

#### 試験例1

供試牛はホルスタイン種の体重601kgから790kgまでの3歳から6歳までの成牛を5群に分け、各群3頭ずつ用いた。試験に用いたビタミン含浸粒状物としては以下の方法により得られたものを用いた。

【0022】ビタミンB<sub>12</sub>アセテート 111.1g、ビタミンAパルミテート 17.4g、ビタミンD<sub>3</sub> 0.107g、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL TO-10M) 92.5g、BHT 10.1gおよび糖類多孔質粒状物769gを用い、実施例1と同様の操作を行った。得られた粒状物はサラサラした外観を有し、流動性に富んでおり、この粒状物は1g中にビタミンA 25,000IU、ビタミンD<sub>3</sub> 2,500IU、ビタミンE 100mgが含まれている。

【0023】また、比較のために、以下の方法で示される粉剤を用いて実験を行った。

【0024】噴霧乾燥法でゼラチンと糖類により被覆されたビタミンA（日清バーディシェ(株)製ルタビットA500）、ビタミンD<sub>3</sub>（日清バーディシェ(株)製ルタビットD<sub>3</sub>1000）およびケイ酸に含浸されたビタミンE（日清バーディシェ(株)製ルタビットE50）を用い、米ぬか油かすで希釈混合して粉剤を得た。この粉剤は上記粒状物と同様に、1g中にビタミンA 25,000IU、ビタミンD<sub>3</sub> 2,500IU、ビタミンE 100mgが含まれている。

【0025】赤血球ビタミンEは高速液体クロマトグラフ法（ビタミン、51巻、p.415〜422、1977年参照）、血清ビタミンAパルミテートは高速液体クロマトグラフ法（ビタミン、53巻、p.358〜35

(9)

特開平6-62761

9、1979年参照)により測定を行った。

\*【表1】

【0026】以下、その結果を表1および2に示す。

【0027】

\*

## 赤血球ビタミンE

投与量	投与方法	投与前濃度 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	投与後の 最高濃度 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	最高濃度 を示すま での期間
ビタミン含浸粒状物				
20g/100kg BW	自然給餌	$1.16 \pm 0.10$	$2.05 \pm 0.30$	1日
20g/100kg BW	経口投与	$1.06 \pm 0.15$	$2.10 \pm 0.54$	1日
10g/100kg BW	自然給餌	$1.06 \pm 0.15$	$1.51 \pm 0.19$	1日
粉 剤				
20g/100kg BW	自然給餌	$1.17 \pm 0.08$	$1.63 \pm 0.18$	2日
10g/100kg BW	自然給餌	$1.03 \pm 0.08$	$1.15 \pm 0.08$	1日

【0028】

※

【表2】

※

## 血清ビタミンAパルミテート

投与量	投与方法	投与前濃度 $\text{IU}/100\text{ml}$	投与後の 最高濃度 $\text{IU}/100\text{ml}$	最高濃度 を示すま での期間
ビタミン含浸粒状物				
20g/100kg BW	自然給餌	$7 \pm 6$	$131 \pm 34$	4時間
20g/100kg BW	経口投与	$4 \pm 4$	$87 \pm 13$	4時間
10g/100kg BW	自然給餌	$12 \pm 8$	$70 \pm 6$	4時間
粉 剤				
20g/100kg BW	自然給餌	$10 \pm 4$	$44 \pm 8$	1日
10g/100kg BW	自然給餌	$13 \pm 4$	$29 \pm 4$	1日

【0029】試験例2

★び4に示す。

21~34日齢、体重43kgから54kgのホルスタイン  
種の子牛6頭を2群に分け、試験例1と同様にしてビタ  
ミン含浸粒状物と粉剤を0.05g/kg BWとして哺乳時  
に牛乳と混合して給与した。以下、その結果を表3およ★

【0030】

【表3】

## 赤血球ビタミンE

剤 型	投与前濃度 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	投与後の 最高濃度 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	最高濃度 を示すま での期間
ビタミン含浸粒状物	$0.61 \pm 0.27$	$1.88 \pm 0.35$	8時間
粉剤	$0.71 \pm 0.06$	$0.65 \pm 0.15$	8時間

【0031】

【表4】

## 血清ビタミンAパルミテート

剤 型	投与前濃度 IU/100ml	投与後の 最高濃度 IU/100ml	最高濃度 を示すま での期間
ビタミン含浸粒状物	0 ± 3	28 ± 15	2時間
粉剤	0 ± 2	9 ± 6	4時間

【0032】以上の結果より本発明によるビタミン含浸粒状物を成牛及び子牛に対してそれぞれ自然給餌および哺乳により投与したところ、成牛に投与後の赤血球ビタミンE及び血清ビタミンAパルミテート並びに子牛に投与後の赤血球ビタミンE及び血清ビタミンAパルミテートの各値は明瞭に増加し、比較に用いた粉剤投与時に比して極めて良好で、かつ成牛では本剤溶解後の強制的な経口投与とほぼ同様の結果が得られた。

\*試験例1で用いた製剤(I)と比較のために噴霧乾燥法でゼラチンと糖類により被覆されたビタミンA製剤(日清バーディシェ(株)製ルタビットA500:(II))を用いてビタミンAパルミテートの安定性試験を行った。ビタミンAパルミテートは前述の高速液体クロマトグラフ法により測定した。

【0034】

【表5】

【0033】試験例3

保存条件: 40℃, 75%RH, 解放

サンプル	0 時	5 日目	10 日目	1 ヶ月
I	100%	99.6%	96.0%	95.8%
II	100%	95.8%	92.7%	88.4%

【0035】

【表6】

※

※

保存条件: 40℃, 70%RH

アルミ蒸着ポリエチレンテレフタレート製袋、ヒートシール

サンプル	0 時	1 ヶ月	3 ヶ月
I	100%	96.0%	89.0%
II	100%	91.8%	63.3%

【0036】

【実施例】以下に、実施例および比較例により本発明を説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

【0037】実施例 1

ビタミンEアセテート5gおよびビタミンAパルミテート5gとポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL TO-10M)13gとを約60℃で加熱・混合せしめた。一方、ミキサー内に糖類多孔質粒状物(日新製糖(株)製のプロストシュガースタンダード; 粒径0.85mm、見掛け密度0.49g/cm<sup>3</sup>)77gを仕込み、これを混合しながら上記混合物を添加して、約2分混合し、均一な粒状生成物(粒径0.85mm、見掛け密度0.64g/cm<sup>3</sup>)を得た。この生成物はサラサラした外観を有し、流動性に富んでいた。

【0038】実施例 2

ビタミンEアセテート214.9g、ビタミンAパルミテート344.8gおよびビタミンD<sub>3</sub>2.05gと、ポ

リオキシエチレンソルビタンモノオレエート(日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL TO-10M)61.0g、ポリオキシエチレンソルビタントリオレエート(日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL TO-30)314.4g、ポリオキシエチレンヒマシ油(BASF社製のクレモホール EL)207.9gおよびソルビタンモノラウレート(花王(株)製のエマゾール L-10(F))45.5gと、エトキシキン7.0gと、リン酸水素2ナトリウム2.5gとを約67℃で加熱・混合せしめた。一方、ミキサー内にフロストシュガースタンダード1250.0gを仕込み、これを混合しながら上記混合物を添加して、約2分混合し、均一な混合物(粒径0.85mm、見掛け密度0.64g/cm<sup>3</sup>)を得た。この粒状生成物はサラサラしており、流動性に富んでいた。この生成物の断面(顆粒を折って新たに断面をつくった)を走査型電子顕微鏡を用いて撮影したところ、糖類多孔質粒状物の内部に上記混合物が含浸されていることが分かった。

【0039】比較例

糖類多孔質粒状物の代わりに乳糖、グラニュー糖および上白糖を用いて、実施例1記載の処方を繰り返した。生成物は湿り気のある不定形（団塊）のものであった。

【0040】実施例 3

ビタミンEアセテートとポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（NIKKOL T0-10M）とを、それぞれ3、8、13、19および20.5gと20、15、10、4および2.5gとの量で、約60℃で加熱・混合せしめて、5種の混合物を調製した。一方、ミキサー内にフロストシュガースタANDARD 77gを仕込み、これを混合しながら上記混合物を添加して、約2分混合し、5種の均一な生成物を得た。

【0041】また、ビタミンEアセテート19g、NIKKOL T0-10M 2g、Gremphor EL 1.2g、NIKKOL T0-30 0.4g、エマゾール L-10(F) 0.4gおよびフロストシュガースタANDARD 77gを用いて上記操作を繰り返し、均一な粒状生成物を得た。

【0042】上記生成物について、以下の方法に従って溶解性試験を行った。100ml容の透明サンプルビンに、上記生成物1gを計りとり、これに水100mlを加え、ビンに蓋をした。サンプルビンをよく振った後、室温に放置し、24時間後にその外観を観察した。

【0043】上記6種の生成物のうちビタミンEアセテ

ート20.5g、NIKKOL T0-10M 2.5gおよびフロストシュガースタANDARD 77gを用いた生成物の場合、24時間後には分離しており、油分、固形物が浮いていた。残りのものについては、24時間後でもまだ均一に乳化していた。

【0044】実施例 4

糖類多孔質粒状物としてフロストシュガーOMM(S)（粒径0.65mm、見掛け密度0.65g/cm<sup>3</sup>）、フロストシュガーOMM(W)（粒径0.28mm、見掛け密度0.67g/cm<sup>3</sup>）またはフロストシュガーOM(S)（粒径1.19mm、見掛け密度0.65g/cm<sup>3</sup>）を用いて、実施例1記載の処方を繰り返した場合にも同様にサラサラした外観を有し、流動性に富んだ粒状物（見掛け密度0.8g/cm<sup>3</sup>）が得られた。

【0045】実施例 5

β-カロチン1.43gをビーナッツオイル3.24gに加温溶解し、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（日光ケミカルズ(株)製のNIKKOL T0-10M）15.33gおよびBHT 3.00gおよび糖類多孔質粒状物（日新製糖製ルロストシュガースタANDARD）77.00gを用い、実施例1と同様の操作を行った。得られた粒状物はサラサラした外観を有し、流動性に富んでいた。

